

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2000086657 A**

(43) Date of publication of application: **28.03.00**

(51) Int. Cl.

**C07D413/04**  
**A61K 31/44**

(21) Application number: **10272467**

(22) Date of filing: **10.09.98**

(71) Applicant: **TEIKOKU HORMONE MFG CO LTD**

(72) Inventor: **MINAMI NOBUYOSHI**  
**SATO MICHITAKA**  
**HASUMI KOICHI**  
**YAMAMOTO NORIO**  
**KEINO KATSUYUKI**  
**MATSUI TERUAKI**  
**KANEDA ARIHIRO**  
**OTA SHUJI**  
**SAITOU NORIHISA**  
**SATO HIDEICHIRO**  
**ASAU AKIRA**  
**DOI SATORU**  
**KOBAYASHI MOTOHIRO**  
**SATO JUN**  
**ASANO SO**

(54) **5-AMINOISOXAZOLE DERIVATIVE**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having excellent inhibitory effect on P38 MAP kinase especially activating a certain kind of transcription factor, and useful as a treatment agent for tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ -related diseases, interleukin-1-related diseases, cyclooxygenase-2-related diseases, or the like based on the above inhibitory activity.

SOLUTION: This new compound (or a salt thereof) is represented by formula I (X is H or a halogen; R1 is

H or a lower alkyl; R2 is H, an organic sulfonyl or the like; wherein, when X is H, R1 and R2 are each not H at the same time), e.g. 3-(4-fluorophenyl)-5-methylamino-4-(4-pyridyl) isoxazole. The compound of formula I where R1 and R2 are each H is obtained by treating an aldehyde compound of formula II with hydroxylamine (salt) to form an oxime compound, which is then halogenated, and the resulting halide of formula III is then reacted with acetonitrile. A dose of the compound of formula I is pref. 0.1-2 mg/kg.

COPYRIGHT: (C)2000,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-86657

(P2000-86657A)

(43)公開日 平成12年3月28日(2000.3.28)

| (51)Int.Cl.    | 識別記号  | F I            | テマート(参考) |           |
|----------------|-------|----------------|----------|-----------|
| C 0 7 D 413/04 | 2 1 3 | C 0 7 D 413/04 | 2 1 3    | 4 C 0 6 3 |
| A 6 1 K 31/44  | ABA   | A 6 1 K 31/44  | ABA      | 4 C 0 8 6 |
|                | ABD   |                | ABD      |           |
|                | ABE   |                | ABE      |           |
|                | ABG   |                | ABG      |           |

審査請求 未請求 請求項の数21 F D (全 28 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平10-272467

(22)出願日 平成10年9月10日(1998.9.10)

(71)出願人 000002990

帝国薬器製薬株式会社

東京都港区赤坂2丁目5番1号

(72)発明者 南 信義

神奈川県横浜市旭区本宿町60-12

(72)発明者 佐藤 通隆

神奈川県川崎市高津区新作4-10-11-205

(72)発明者 蓬見 幸市

東京都町田市鶴間3-16-20

(74)代理人 100060782

弁理士 小田島 平吉 (外2名)

最終頁に続く

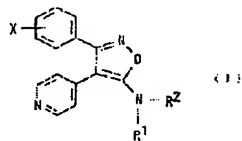
(54)【発明の名称】 5-アミノイソキサゾール誘導体

(57)【要約】

【課題】 P38MAPキナーゼ阻害作用及びそれに基づくTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-II等の産生阻害作用を有しており、TNF- $\alpha$ 関連疾患、IL-1関連疾患、IL-6関連疾患又はCOX-II関連疾患等の治療剤として有用な化合物を提供すること。

【解決手段】 本発明は、式

【化1】



式中、Xは水素又はハロゲン原子を表わし；R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルキル基を表わし；R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、有機スルホニル基又は【化2】

を表わし、ここでR<sup>3</sup>は水素原子又は有機残基を表わし、Yは酸素又は硫黄原子を表わし、Wは直接結合、酸素原子又は-NH-を表わす、ただし、Xが水素原子であるとき、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同時に水素原子を表わさないものとする、で示される5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩に関する。

X = H, hal

R<sup>1</sup> = H, lower alkylR<sup>2</sup> = H, org. sulfonyl, acyl

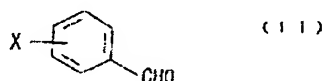
ルアミノ)-4-(4-ヒリジル)イソキサゾール等。

【0060】本発明の式(1)の化合物は、また、塩を形成することができ、その塩の例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、蓚酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられ、中でも製薬学的に許容しうる塩が好ましい。

【0061】本発明によれば、前記式(1)においてR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共に水素原子を表わす場合の式(1)の化合物は、式

【0062】

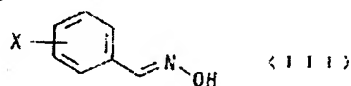
【化7】



【0063】式中、Xは前記の意味を有する、のアルデヒド化合物をヒドロキシルアミン又はその塩で処理し、得られる下記式

【0064】

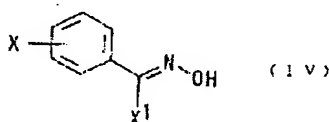
【化8】



【0065】式中、Xは前記の意味を有する、のオキシム化合物をハロゲン化し、次いで得られる下記式

【0066】

【化9】

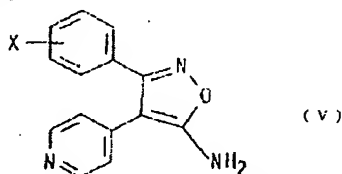


【0067】式中、X<sup>1</sup>はハロゲン原子を表わし、Xは前記の意味を有する、のハライド化合物と4-ヒリジリアセトニトリルとを反応させることにより製造することができる。

【0068】かくして得られる、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共に水素原子を表わす場合の式(1)の化合物、すなわち式

【0069】

【化10】



【0070】式中、Xは前記の意味を有する、の化合物において、Xがハロゲン原子を表わす場合の式(V)の

化合物は従来の文献に未載の新規な化合物であり、本発明が目的とする化合物の一つである。

【0071】上記式(V)の化合物は、前記式(1)においてR<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>が水素原子以外を表わす場合の本発明の式(1)の化合物を製造する際の重要な出発原料として使用することができる。

【0072】前記式(1)においてR<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>が水素原子以外を表わす場合の本発明の式(1)の化合物は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>で表わされる置換基の種類に依存して、例えば以下の(a)~(f)に述べるいずれかの方法で製造することができる。

方法(a)：前記式(1)においてR<sup>1</sup>が水素原子を表わし、R<sup>2</sup>が

【0073】

【化11】



【0074】を表わし、ここでYが酸素原子であり、Wが直接結合又は酸素原子を表わす場合の式(1)の化合物は、前記式(V)の化合物と式

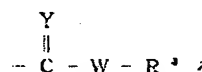
R<sup>2</sup>-W'-COOH (VI)

式中、W'は直接結合又は酸素原子を表わし、R<sup>2</sup>は前記の意味を有する、のカルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。

【0075】方法(b)：前記式(1)においてR<sup>1</sup>が水素原子を表わし、R<sup>2</sup>が

【0076】

【化12】



【0077】を表わし、ここでYが酸素原子であり、Wが酸素原子又は-NH-を表わす場合の式(1)の化合物は、前記式(V)の化合物をクロロギ酸フェニル及び式 R<sup>2</sup>-OH のアルコール又は式 R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub> のアミンで処理することにより製造することができる。

【0078】方法(c)：前記式(1)においてR<sup>1</sup>が水素原子を表わし、R<sup>2</sup>が

【0079】

【化13】



【0080】を表わし、ここでYが硫黄原子を表わす場合の式(1)の化合物は、Yが酸素原子を表わす場合の式(1)の化合物をローソン試薬で処理することにより製造することができる。

【0081】方法(d)：前記式(1)においてR<sup>1</sup>が水素原子を表わし、R<sup>2</sup>が低級アルキル基又はアラルキ

す) 3.04 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、氷冷撹拌下、フェニルアセチルクロリド 3.09 g のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を滴下した後、室温にて 30 分撹拌した。ついで、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール 2.55 g および DBU 3.04 g のテトラヒドロフラン溶液 20 ml を滴下した後、室温にて 5 時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 350 g (溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=40:1) にて精製し、無色結晶の標題化合物 3.06 g (収率:82%) を得た。

【0127】融点:164.5~165.5℃ (n-ヘキサン-酢酸エチル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.48 (dd, J=1.7 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.69 (bs, 1H), 7.50~6.97 (m, 9H), 6.89 (d, J=1.7 Hz, 4.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub>: 1712, 1630, 1602, 1436 cm<sup>-1</sup>

Mass, m/e: 373 (M<sup>+</sup>), 91 (base)

実施例 3~6

対応する酸クロリドを用い、実施例 2 と同様に処理し、表 1 の化合物を得た。

【0128】

【表 1】

表 1

| 実施例   | R                | 融点(°C)      | Mass m/e                          | IR (KBr) ν <sub>max</sub> : cm <sup>-1</sup> | NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)   |
|-------|------------------|-------------|-----------------------------------|--|--|
| 実施例 3 | エトキシカルボニル<br>ニル  | 172-174     | 383 (M <sup>+</sup> ), 101 (base) | 1732, 1708, 1632                             | 8.56 (dd, J=1.5, 4.4 Hz, 2H), 8.51 (br s, 1H), 7.47-6.95 (m, 6H), 4.16 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.3 Hz, 3H) |
| 実施例 4 | メトキシカルボニル<br>ニル  | 155-157     | 355 (M <sup>+</sup> ), 59 (base)  | 1752, 1716, 1632                             | 10.00 (br s, 1H), 8.59 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 2H), 7.48-6.97 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (s, 3H)                                  |
| 実施例 5 | メトキシカルボニル<br>ニル  | 157-159     | 341 (M <sup>+</sup> ), 59 (base)  | 1752, 1728, 1632                             | 8.64 (dd, J=1.5, 4.5 Hz, 2H), 7.48-6.95 (m, 6H), 3.97 (s, 3H)  |
| 実施例 6 | アセトキシカルボニル<br>ニル | 162.0-155.0 | 355 (M <sup>+</sup> ), 255 (base) | 1748, 1735, 1634                             | 8.32 (dd, J=1.6, 4.5 Hz, 2H), 8.52-8.25 (br s, 1H), 7.48-6.94 (m, 6H), 4.72 (s, 2H), 2.19 (s, 3H)                              |

【0129】実施例 7

3-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成  
5-アセトキシアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール 71 mg をエタノール 3 ml に溶解し、室温撹拌下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.40 ml を滴下した後、1.5 時間撹拌した。減圧下濃縮し、水 15 ml を加えた後、1 N 塩酸 0.40 ml で中和した。クロロホルム 20 ml

表 2

| 実施例    | R                           | 融点(°C)      | Mass m/e                                     | IR (KBr) $\gamma$ max.<br>cm <sup>-1</sup> | NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)   |
|--------|-----------------------------|-------------|--|--|--|
| 実施例 10 | フェキシメチル                     | 183.3-185.0 | 389(M <sup>+</sup> ), 225, 77(<br>base)      | 1722, 1632, 1582,<br>1494                  | 8.57(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.50-6.85(m, 9H), 7.05(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 4.65(s, 2H)  |
| 実施例 11 | 4-トリフルオロメチル<br>フェキシメチル      | 200.0-204.2 | 441(M <sup>+</sup> ), 225, 186,<br>159(base) | 1722, 1612, 1528,<br>1328                  | 8.52(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.64(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.40-7.20(m, 2H), 7.37(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05(d, J=8.6 Hz, 2H), 6.96(d, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.83(s, 2H)                    |
| 実施例 12 | 4-アセトキシフェニル                 | 162.7-164.6 | 431(M <sup>+</sup> ), 255, 176,<br>107(base) | 1760, 1712, 1632,<br>1606, 1220, 1198      | 8.46(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.48-6.98(m, 6H), 7.11(d, J=8.6 Hz, 2H), 6.92(dd, J=1.8 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.71(s, 2H), 2.30(s, 3H)   |
| 実施例 13 | 4-フルオロフェニル                  | 186.8-188.5 | 391(M <sup>+</sup> ), 255, 136,<br>109(base) | 1712, 1630, 1604,<br>1510, 1432            | 8.51(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.77(ps, 1H), 7.48-7.20(m, 4H), 7.05(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.95(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.73(s, 2H)   |
| 実施例 14 | 2-クロロフェニル                   | 191.5-193.4 | 407(M <sup>+</sup> ), 255, 152,<br>125(base) | 1714, 1650, 1600,<br>1414                  | 8.50(dd, J=1.8 Hz, 4.6 Hz, 2H), 6.99(dd, J=1.8 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.87(s, 2H), (J)=8.6 Hz, 2H  |
| 実施例 15 | ベンゾイル                       | 118.7-119.9 | 387(M <sup>+</sup> ), 282, 105<br>(base)     | 1698, 1678, 1632,<br>1526, 1438, 1226      | 9.42(bs, 1H), 8.63(dd, J=1.8 Hz, 4.4 Hz, 2H), 8.44-8.2(m, 2H), 7.72-7.28(m, 3H), 7.46(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.30(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.15(dd, J=1.8 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.08(d, J=8.3 Hz, 2H) |
| 実施例 16 | 4-アブトキシカル<br>ボニルアミノフェ<br>ニル | 197.3-200.1 | 468(M <sup>+</sup> ), 225, 186,<br>159(base) | 3352, 1652, 1528,<br>1240                  | 8.51(dd, J=1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.47(ps, 1H), 7.46-6.98(m, 8H), 6.92(dd, J=1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 6.54(ps, 1H), 3.68(s, 2H), 1.55(s, 3H), 1.53(s, 6H)                                  |
| 実施例 17 | ベンゾ[b]チオ<br>フェニル            | 203.2-204.5 | 429(M <sup>+</sup> ), 255, 174,<br>147(base) | 1678, 1636, 1606,<br>1508, 1434, 1222      | 8.37(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 8.00-7.20(m, 7H), 7.02(d, J=8.6 Hz, 2H), 6.71(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 4.02(s, 2H)   |

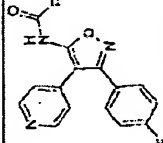
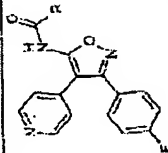


表 3

| 実施例    | R           | 融点(°C)      | Mass m/e                                   | IR (KBr) max.<br>cm <sup>-1</sup>                         | NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)  |
|--------|-------------|-------------|--|---|---|
| 実施例 18 | 4-メトキシフェニル  | 199.9-203.5 | 403(M <sup>+</sup> ), 235, 148, 121 (base) | 1719, 1628, 1604, 1512, 1432, 1248                        | 8.52 (dd, J=1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.46-6.89 (m, 6H), 7.13 (J=8.1 Hz, 2H), 6.89 (dd, J=1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 2H)        |
| 実施例 19 | 3-ヒドロキシフェニル | 164.8-167.5 | 389(M <sup>+</sup> ), 107 (base)           | 3216, 1696, 1606, 1548                                    | 8.60-8.10 (m, 1H), 8.41 (dd, J=1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.45-6.65 (m, 1H), 3.68 (s, 2H)   |
| 実施例 20 | 1-フェニル      | 150.8-153.7 | 387(M <sup>+</sup> ), 105 (base)           | 3264, 1692, 1602, 1502                                    | 8.44 (dd, J=1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.50-6.90 (m, 9H), 6.82 (dd, J=1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 1.54 (d, 3H) |
| 実施例 21 | 2-フリル       | 201.9-203.2 | 349(M <sup>+</sup> ), 95 (base)            | 1668, 1596, 1432, 1298, 1222                              | 8.53 (dd, J=1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.60-6.95 (m, 9H), 6.61-6.50 (m, 1H)   |
| 実施例 22 | 2-ナフチル      | 214.0-215.5 | 409(M <sup>+</sup> ), 155 (base)           | 1682, 1632, 1598, 1500, 1434, 1412, 1280, 1230, 1200, 820 | 8.56-8.39 (m, 3H), 8.00-7.85 (m, 4H), 7.70-6.86 (m, 9H)   |
| 実施例 23 | 1-ナフチル      | 219.3-222.2 | 409(M <sup>+</sup> ), 155 (base)           | 1674, 1486  | 8.50 (dd, J=1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 8.29-8.10 (m, 1H), 8.00-6.95 (m, 13H)  |
| 実施例 24 | 1-ナフチルメチル   | 192.4-193.1 | 423(M <sup>+</sup> ), 141 (base)           | 1702, 1628, 1606, 1228, 838, 782                          | 8.31 (dd, J=1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 8.00-7.79 (m, 3H), 7.68-7.22 (m, 8H), 7.10-6.88 (m, 2H), 6.62 (dd, J=1.7 Hz, 4.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H)     |
| 実施例 25 | 2-ナフチルメチル   | 193.3-194.7 | 423(M <sup>+</sup> ), 141 (base)           | 1710, 1602, 1524, 1430, 1224, 812                         | 8.31 (dd, J=1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.91-6.87 (m, 12H), 6.79 (dd, J=1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H)  |



【0134】

【表4】

表 4

| 実施例    | R                     | 融点(°C)      | Mass m/e                              | IR (KBr) ν max: cm <sup>-1</sup>  | NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)  |
|--------|-----------------------|-------------|---------------------------------------|---|---|
| 実施例 26 | 4-ピリジル                | 170.7-171.9 | 360(M <sup>+</sup> ), 106(base)<br>e) | 1606, 1514, 1498,<br>1468, 1462, 1434,<br>1418, 1328, 1310,<br>1218, 822, 694 | 8.74(dd, J=1.7Hz, 4.5Hz, 2H), 8.50(dd, J=1.6Hz, 4.5Hz, 2H), 7.78<br>(dd, J=1.6Hz, 4.5Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 7.56-7.33(m, 1H), 7.21-6.93<br>(m, 5H)       |
| 実施例 27 | 3-ピリジル                | 194.0-194.6 | 360(M <sup>+</sup> ), 106(base)<br>e) | 1692, 1536, 1588,<br>1562, 1520, 1412,<br>1390, 1300, 1230,<br>840            | 9.07(d like, 1H), 8.77(dd, J=1.6Hz, 4.7Hz, 1H), 8.47(dd, J=1.5Hz,<br>4.4Hz, 2H), 8.19(d-like, 1H), 7.50-6.93(m, 8H)                                     |
| 実施例 28 | 3-チニル                 | 185.5-187.3 | 379(M <sup>+</sup> ), 97(base)        | 1710, 1620, 1522,<br>1430, 1410, 1232,<br>1218, 1156, 842                     | 8.46(dd, J=1.6Hz, 4.5Hz, 2H), 7.44-6.89(m, 10H), 3.74(s, 2H)  |
| 実施例 29 | 2-キノリル                | 218.1-219.4 | 410(M <sup>+</sup> ), 128(base)<br>e) | 1722, 1624, 1590,<br>1500, 1474, 1424,<br>1224                                | 8.60(dd, J=1.6Hz, 4.5Hz, 2H), 8.46-7.90(m, 13H)   |
| 実施例 30 | 2-ピラジニル               | 205.7-207.5 | 381(M <sup>+</sup> ), 79(base)        | 1690, 1632, 1600,<br>1508, 836  | 9.94(br, 1H), 9.43(dd, J=1.3Hz, 1H), 8.88(dd, J=2.4Hz, 1H), 8.89-8.59<br>(m, 3H), 7.52-7.36(m, 2H), 7.20-6.95(m, 4H)                                    |
| 実施例 31 | (1-メチル-2-<br>ピロリル)メチル | 203.5-206.1 | 376(M <sup>+</sup> ), 94(base)        | 1712, 1616, 1214  | 8.56(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.66(m, 1H), 7.45-7.26(m, 2H), 7.17-<br>6.91(m, 4H), 6.67(t-like, 1H), 6.13(d, J=2.2Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 3.48<br>(s, 3H) |
| 実施例 32 | メトキシメチル               | 148.5-149.0 | 327(M <sup>+</sup> ), 63<br>(base)    | 1686, 1635  | 8.50(dd, J=1.75, 4.4Hz, 2H), 8.60(br, 1H), 7.45-6.92(m, 6H),<br>4.03(s, 2H), 3.49(s, 2H)  |
| 実施例 33 | ジメチルアミノメ<br>チル        | 167.5-169.5 | 340(M <sup>+</sup> ), 58(base)        | 1678, 1644  | 8.50(dd, J=1.75, 4.4Hz, 2H), 7.49-6.95(m, 6H), 3.10(s, 2H),<br>2.37(s, 3H)  |

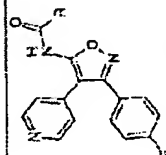
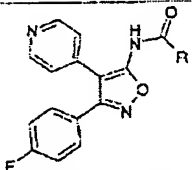


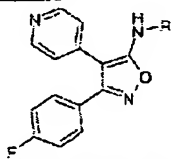
表 5

|  |                 |             |  |                                    |  |
|---|-----------------|-------------|--|------------------------------------|--|
| 実施例   | R               | 融点(°C)      | Mass (m/z)   | IR (KBr) ν max: cm <sup>-1</sup>   | NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (ppm)   |
| 実施例 34  | 3-クロロロフェニルメチル   | 183.5-182.3 | 407(M <sup>+</sup> ), 255, 125 (base)                              | 1723, 1622, 1600, 1416             | 11.07(br, 1H), 8.47(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.55-7.12(m, 2H), 7.06(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 3.71(s, 2H)   |
| 実施例 35  | 2,6-ジクロロフェニルメチル | 234.7-236.0 | 443(M <sup>+</sup> -2), 441(M <sup>+</sup> ), 255, 186, 159 (base) | 1712, 1604, 1554, 1435             | 11.25(br, 1H), 8.53(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.55-7.22(m, 7H), 7.16(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 4.05(s, 2H)   |
| 実施例 36  | 4-ニトロフェニルメチル    | 217.7-218.7 | 418(M <sup>+</sup> ), 225 (base), 135                              | 1715, 1635, 1604, 1518, 1438, 1346 | 11.15(br, 1H), 8.49(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 8.19(dd, J=8.6Hz, 2H), 7.65-7.16(m, 4H), 7.53(dd, J=8.6Hz, 2H), 7.05(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 3.84(s, 2H) |

【0136】

【表6】

表 6

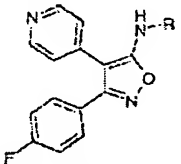
|  |                     |             |  |                                    |  |
|---|---------------------|-------------|--|------------------------------------|--|
| 実施例   | R                   | 融点(°C)      | Mass m/z   | IR (KBr) ν max: cm <sup>-1</sup>   | NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)   |
| 実施例 37  | N-カルボベンゾキシンダリル      | 209.1-210.0 | 446(M <sup>+</sup> ), 91 (base)                  | 3160, 3024, 1660, 1600, 1534       | 8.34(br, d, J=5.9Hz, 2H), 7.46-6.97(m, 7H), 7.11(cd, t=1.5Hz, J=6.2Hz, 2H), 6.06(m, 1H), 5.12(s, 2H), 3.97(m, 2H)  |
| 実施例 38  | N-カルボベンゾキシンアラニル     | 183.5-184.1 | 450(M <sup>+</sup> ), 91 (base)                  | 3212, 1678, 1534                   | 8.47(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.46-6.93(m, 1H), 5.92(br, d, J=7.7Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 4.34(m, 1H), 1.43(d, J=7.3Hz, 3H)   |
| 実施例 39  | N-カルボベンゾキシンレボリル     | 171.4-174.6 | 281(M-OBzl <sup>+</sup> ), 91 (base)             | 3258, 2972, 1586, 1606, 1516       | 9.56(br, 1H), 8.50(dd, J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 7.43-6.99(m, 9H), 7.01(dd, J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 5.61(br, d, J=8.6Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 4.22(m, 1H), 2.19(m, 1H), 0.96(m, 6H) |
| 実施例 40  | N-カルボベンゾキシンレボリル     | 69.9-71.9   | 502(M <sup>+</sup> ), 91 (base)                  | 3212, 2960, 1720, 1650, 1504, 1434 | 9.27(br, 1H), 8.47(dd, J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 7.45-7.26(m, 9H), 7.00(m, 2H), 5.41(br, d, J=7.9Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.28(m, 1H), 1.81-1.25(m, 3H), 0.90(m, 6H)               |
| 実施例 41  | N-カルボベンゾキシンレボリル     | 68.3-71.2   | 351(M <sup>+</sup> -Zn <sup>+</sup> ), 91 (base) | 3204, 2960, 1668, 1636, 1512, 1418 | 8.51(m, 2H), 7.47-6.92(m, 1H), 5.15(s, 2H), 4.45(m, 1H), 3.46(m, 2H), 2.04-1.17(m, 4H)   |
| 実施例 42  | N-カルボベンゾキシンフェニルアラニル | 185.3-187.8 | 429(M-OBzl <sup>+</sup> ), 91 (base)             | 3292, 3236, 1688, 1600, 1525, 1454 | 8.46(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.47-7.03(m, 14H), 7.03(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 6.01(br, d, J=7.9Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 4.49(m, 1H), 3.06(dd, J=2.8Hz, 2.6Hz, 3H)              |

【0137】

【表7】



表 7

|  |                                  |             |                                  |                                    |  |
|---|----------------------------------|-------------|----------------------------------|------------------------------------|--|
| 実施例   | R                                | 融点(°C)      | Mass m/e                         | IR (KBr) ν max: cm <sup>-1</sup>   | NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)   |
| 実施例 43  | N-カルボ-tert-ブトキシ-L-アラニル           | 166.9-168.4 | 352(M-O <sup>+</sup> ), 57(base) | 3343, 2980, 1580, 1642, 1578, 1508 | 9.45(br s, 1H), 8.58(dd, J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 7.46-6.94(m, 4H), 7.11(dd, J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 5.05(br d, J=7.0Hz, 1H), 4.29(t, J=7.0Hz, 1H), 1.29(d, J=6.9Hz, 3H), 1.27(s, 9H) |
| 実施例 44  | N-カルボ-tert-ブトキシ-L-バロリル           | 153.1-157.3 | 381(M-O <sup>+</sup> ), 57(base) | 3343, 3268, 2976, 1580, 1506       | 9.13(br s, 1H), 8.57(dd, J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 7.46-6.94(m, 4H), 5.04(br d, J=8.1Hz, 1H), 4.04(m, 1H), 2.17(m, 1H), 1.46(s, 9H), 0.99(m, 6H)                                      |
| 実施例 45  | N-カルボ-tert-ブトキシ-L-プロリル           | 86.1-88.8   | 452(M <sup>+</sup> ), 57(base)   | 3212, 2980, 1606, 1538, 1522       | 8.59(dd, J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 7.47-6.54(m, 4H), 7.11(dd, J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 4.45(d, J=5.1Hz, 1H), 3.37(m, 2H), 2.04-1.26(m, 6H), 1.43(s, 9H)                                 |
| 実施例 46  | N-カルボ-tert-ブトキシ-N-メチル-L-フェニルアラニル | 163.8-165.1 | 443(M-O <sup>+</sup> ), 57(base) | 3064, 2980, 1606, 1518             | 9.14(br s, 1H), 8.51(m, 2H), 7.46-6.95(m, 1H), 6.82(m, 1H), 5.20(m, 2H), 2.73(s, 3H), 1.29(s, 9H)  |

## 【0138】実施例 47

5-(L-アラニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの塩酸塩の合成

5-(N'-カルボ-tert-ブトキシ-L-アラニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールを酢酸エチル10mlに溶解し、15%塩化水素メタノール溶液を6mlまたは、3N塩化水素-ジオキサン溶液10mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに懸濁し、析出している粉末を濾取し、白色粉末の標題化合物42mg(収率59%)を得た。

【0139】融点: 174.5~177.6°C

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.74 (d, J=5.7Hz, 2H), 7.86 (d, J=6.6Hz, 2H), 7.56~7.11 (m, 4H), 4.22 (q, J=7.3Hz, 1H), 1.68 (d, J=7.0Hz, 3H)

IR (KBr) ν max: 3600~2700, 1724, 1630, 1520, 1434 cm<sup>-1</sup>

Mass. m/e: 326 (M<sup>+</sup>)

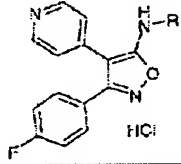
実施例 48~50

対応する原料を用いて、実施例47と同様に処理し、表8の化合物を得た。

【0140】

【表8】

表 8

|  |                  |             |                      |                                   |   |
|---|------------------|-------------|----------------------|-----------------------------------|---|
| 実施例   | R                | 融点(°C)      | Mass m/e             | IR (KBr) ν max: cm <sup>-1</sup>  | NMR (CD <sub>3</sub> OD) (ppm)  |
| 実施例 48  | レバロリル            | 190.5-195.3 | 354(M <sup>+</sup> ) | 3600-2500, 1720, 1634, 1425       | 8.75(d, J=6.4Hz, 2H), 7.83(d, J=6.2Hz, 2H), 7.36-7.10(m, 2H), 4.06(d, J=2.4Hz, 1H), 2.40(m, 1H), 1.11(m, 6H)      |
| 実施例 49  | レプロリル            | 165.4-169.1 | 352(M <sup>+</sup> ) | 3600-2600, 1722, 1526, 1528, 1434 | 8.74(d, J=5.9Hz, 2H), 7.80(d, J=6.6Hz, 2H), 7.55-7.11(m, 4H), 4.14(q, J=7.0Hz, 1H), 3.45(m, 2H), 2.24-2.01(m, 4H) |
| 実施例 50  | N-メチル-L-フェニルアラニル | 178.6-181.9 | 416(M <sup>+</sup> ) | 3560-2500, 1715, 1508, 1516, 1430 | 8.71(d, J=5.1Hz, 2H), 7.67(d, J=5.3Hz, 2H), 7.54-7.11(m, 9H), 4.14(m, 1H), 3.21(m, 3H), 2.71(br s, 2H)            |

## 【0141】実施例 51

3-(4-フルオロフェニル)-5-イソブチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール255mgをクロロホルム20mlに溶解し、氷冷攪拌下、イソブチルクロリド330mgとトリエチルアミン0.44mlを加えた後、室温にて90分攪拌した。反応溶液に水を加え、ク

ロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を室温にてメタノール10mlに溶解し2N水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を水10mlに溶解し2N塩酸で中和し析出した固体をクロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イ-30g (溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=30：1)にて精製し、無色結晶の標題化合物250mg (収率：77%)を得た。

【0142】融点：213.5～215.8℃(n-ヘキサン-酢酸エチル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.57 (dd, J=1.8Hz, 4.6Hz, 2H), 7.76 (bs, 1H), 7.47～6.95 (m, 6H), 2.61 (m, 1H), 1.22 (d, J=7.0Hz, 6H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub>: 1692, 1634, 1596, 1436 cm<sup>-1</sup>

Mass. m/e: 325 (M<sup>+</sup>), 255 (base)

実施例 52～62

対応する酸クロリドを用い、実施例51と同様に処理し、表9および10の化合物を得た。

【0143】

【表9】

表 9

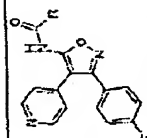
| 実施例    | R          | 融点(°C)      | Mass m/e                             | IR (KBr) ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> | NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (δ) (ppm)  |
|--------|------------|-------------|--------------------------------------|--|---|
| 実施例 52 | メチル        | 189.5-194   | 297(M <sup>+</sup> ), 255            | 1722, 1630, 1440, 1225                     | 11.50-10.50 (m, s, 1H), 8.54 (d, J=5.9Hz, 2H), 7.54-7.00 (m, 6H), 2.05 (s, 3H) (DMSO-d <sub>6</sub> )   |
| 実施例 53 | エチル        | 173.2-177.2 | 311(M <sup>+</sup> ), 57 (base)      | 1726, 1634, 1596, 1436                     | 8.58 (dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.75 (bs, 1H), 7.49-6.96 (m, 4H), 7.10 (dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 2.47 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H)                    |
| 実施例 54 | ブチル        | 181.2-183.6 | 339(M <sup>+</sup> ), 255 (base)     | 1710, 1624, 1606                           | 8.56 (dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.89 (bs, 1H), 7.47-6.95 (m, 4H), 7.10 (dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 2.43 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.75-1.16 (m, 4H), 0.97 (t, J=6.2Hz, 3H) |
| 実施例 55 | イソブチル      | 185.7-188.6 | 339(M <sup>+</sup> ), 255, 57 (base) | 1710, 1626, 1606, 1422                     | 8.56 (dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.90 (bs, 1H), 7.49-6.95 (m, 6H), 2.51-2.07 (m, 2H), 1.75-1.49 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.4Hz, 6H)                                    |
| 実施例 56 | t-ブチル      | 171.2-183.3 | 339(M <sup>+</sup> ), 57 (base)      | 1702, 1632, 1604, 1436                     | 8.58 (dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.59 (bs, 1H), 7.48-6.96 (m, 6H), 1.26 (s, 9H)   |
| 実施例 57 | シクロヘキシルメチル | 191.2-183.4 | 379(M <sup>+</sup> ), 255 (base)     | 1720, 1616, 1440                           | 8.59 (dd, J=1.2Hz, 4.7Hz, 2H), 7.47-6.95 (m, 6H), 2.27 (d, J=6.5Hz, 2H), 1.80-0.80 (m, 11H)   |

【0144】

【表10】

表10

| 実施例    | R            | 融点(°C)      | Mass m/e                      | IR(KBr) $\nu_{\text{max}}$ $\text{cm}^{-1}$ | NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)   |
|--------|--------------|-------------|-------------------------------|---|---|
| 実施例 58 | 4-クロロフェニル    | 204.6-208.5 | 407( $M^+$ ), 255(bas e), 125 | 1715, 1628, 1430                            | 11.04(bs, 1H), 8.47(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.50-7.15(m, 8H), 7.06(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 3.58(s, 2H)  |
| 実施例 59 | 3,4-ジクロロフェニル | 222.0-223.7 | 441( $M^+$ ), 255(bas e), 186 | 1718, 1630, 1604, 1464, 1434                | 11.07(bs, 1H), 8.48(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.58(dd, J=6.4Hz, 11H), 7.46(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36Hz(J=8.4Hz, 2H), 7.34-7.16(m, 3H), 7.08(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 3.72(s, 2H) (DMSO-d6) |
| 実施例 60 | フェニル         |             | 359( $M^+$ ), 105             | 1708, 1276                                  | 8.54(dd, J=4.4Hz, 1.5Hz, 2H), 8.50-8.25(br s, 1H), 7.90-7.73(m, 2H), 7.70-7.25 (m, 5H), 7.25-6.90(m, 4H)  |
| 実施例 61 | 2-フェネチル      | 184.0-187.0 | 387( $M^+$ ), 255, 91         | 1722, 1505, 1224                            | 8.50(dd, J=4.4Hz, 1.5Hz, 2H), 7.70-7.50(br s, 1H), 7.50-6.85(m, 1H), 3.15-2.90(m, 2H), 2.85-2.60(m, 2H)   |
| 実施例 62 | 3-フェネチル      | 132.7-135.1 | 401( $M^+$ ), 91(bas e)       | 1722, 1628, 1610, 1442                      | 8.56(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.63(bs, 1H), 7.46-6.95(m, 11H), 2.66(t, J=7.5Hz, 2H), 2.50-2.34(m, 2H), 2.19-1.91(m, 2H)   |



## 【0145】実施例 63

5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ヒリジル)イソキサゾールの合成

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ヒリジル)イソキサゾール 100mg およびトリエチルアミン 119mg、DBU 179mg のクロロホルム溶液 10ml にヘカルボベンゾキクロリド 200mg、

ジメチルアミノピリジン 10mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 40g (溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=50：1) にて精製し、白色粉末の標題化合物 63mg (収率：41%) を得た。

【0146】融点：183.5～184.1℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.50 (m, 2H), 7.45～6.96 (m, 9H), 5.11 (s, 2

H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1746, 1630, 1602  $\text{cm}^{-1}$ Mass,  $m/e$ : 389 ( $M^+$ ), 91 (base)

## 実施例 64

5-エトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成  
 5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール150mgおよびトリエチルアミン178mg, DBU268mgのエタノールを含むクロロホルム溶液10mlへクロロギ酸フェニル276mg, ジメチルアミノピリジン10mgを加え、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー40g (溶出溶媒, クロロホルム:メタノール=100:1) にて精製し、白色粉末の標題化合物106mg (収率: 55%) を得た。

【0147】融点: 172.1~172.6°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.58 (dd,  $J=1.54\text{Hz}$ ,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.47~6.95 (m, 6H), 4.14 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 1.22 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2988, 1742, 1638, 1606, 1520, 1442  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 327 ( $M^+$ )

## 実施例 65

5-(n-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フ

ルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール150mg, トリエチルアミン178mgおよびn-ブタノール131mgをテトラヒドロフランに溶解し、クロロギ酸フェニル276mgを加え、10分撹拌した後、DBU268mg, ジメチルアミノピリジン10mgを加え、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー40g (溶出溶媒, クロロホルム:メタノール=100:1) にて精製し、白色粉末の標題化合物103mg (収率: 49%) を得た。

【0148】融点: 134.0~136.7°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.61 (dd,  $J=1.5\text{Hz}$ ,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.48~6.96 (m, 4H), 7.14 (dd,  $J=1.5\text{Hz}$ ,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 4.14 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 1.68~1.14 (m, 4H), 0.92 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3076, 2964, 1740, 1640, 1606, 1442  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 355 ( $M^+$ ), 57 (base)

## 実施例 66~69

対応するアルコールあるいはアミンを用いて、実施例65と同様に処理し、表11の化合物を得た。

【0149】

【表11】

表11

| 実施例    | R          | 融点(°C)      | Mass $m/e$                           | IR (KBr) $\nu_{\text{max}}$ $\text{cm}^{-1}$ | NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm)  |
|--------|------------|-------------|--------------------------------------|--|--|
|        |            |             |                                      |  |  |
| 実施例 64 | 2-フェニルエトキシ | 165.2-166.3 | 403 ( $M^+$ ), 103 (base)            | 3076, 2920, 1738, 1642, 1524, 1440           | 8.51 (dd, $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.47-6.96 (m, 11H), 4.36 (q, $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.92 (t, $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)                  |
| 実施例 67 | n-ブチルアミノ   | 153.5-156.5 | 312, 282 ( $M^+$ , $\text{NH}_4^+$ ) | 3348, 2956, 1750, 1676, 1606, 1528           | 8.58 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.47-6.96 (m, 6H), 6.26 (br s, 1H), 3.32 (m, 2H), 1.74-1.20 (m, 4H), 0.95 (m, 3H)   |
| 実施例 68 | シクロヘキシルアミノ | 156.0-159.0 | 382 ( $M^+$ , $\text{NH}_4^+$ )      | 3066, 2936, 1752, 1642, 1442                 | 8.61 (dd, $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 7.47-6.95 (m, 4H), 7.13 (dd, $J=1.8\text{Hz}$ , $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 6.17 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.08-1.16 (m, 10H) |
| 実施例 69 | アニリノ       | 190.1-192.5 | 374 ( $M^+$ ), 91 (base)             | 1755, 1595, 1547, 1442                       | 8.51 (dd, $J=1.7\text{Hz}$ , 2H), 7.46-6.96 (m, 10H)   |

【0150】実施例 70

3-(4-フルオロフェニル)-5-[N-メチル-N-(2-フェニルプロピオニル)アミノ]-4-(4-ピリジル)イソキサゾールおよび3-(4-フルオロフェニル)-5-(N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成  
 60%水素化ナトリウム48mgのジメチルホルムアミド懸濁液5mlに、3-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソ

キサゾール255mgのジメチルホルムアミド溶液5mlを滴下した後、室温にて30分撹拌した。ついで、よう化メチル170mgのジメチルホルムアミド溶液2mlを滴下した後、室温にて1時間撹拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去し、クロロホルムにて抽出後、有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー30g (溶出溶媒, n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1) にて精製し、第一溶出物として、3-(4-フルオ

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**